(Aus der Kgl. Universitäts-Frauenklinik München [Direktor: Geheimrat Dr. *Döderlein*] und dem Säuglingsheim München-Neuwittelsbach [Leiter: Hofrat Dr. *Maier* und Hofrat Dr. *Rommel*.])

Zur Frage der Plazentarhormone und der Verwendung von Plazentarsubstanzen als Laktagoga.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

der

Hohen medizinischen Fakultät der Universität München

vorgelegt von

Friedrich Niklas
aus Harburg.

ACAD. LAGD. BAT. BIBL.

BERLIN 1913.
VERLAG VON S. KARGER.
KARLSTRASSE 15.

Gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität München.

Referent: Geheimrat Prof. Dr. *Döderlein.*

Sonderabdruck aus der Monatsschrift für
Geburtshülfe und Gynäkologie. Bd. XXXVIII. (1913.)

Meinen lieben Eltern

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548308_0060

Die Frage nach den Ursachen der Milchsekretion und den Bedingungen, unter welchen normalerweise die Brustdrüse ihre Tätigkeit entfaltet, hat nicht nur rein theoretisches, sondern auch ein eminent praktisches Interesse. Ist doch bei allen Säugern überhaupt die Erhaltung der Art in sehr weitgehendem Maße davon abhängig, daß der vom Mutterleib getrennten Frucht die Nahrung sowohl qualitativ als quantitativ in ausreichender Weise zugeführt wird, was wiederum eine geregelte, ausreichende Tätigkeit der Milchdrüsen voraussetzt. Seitdem man wieder allgemeiner zur natürlichen Ernährung des Kindes zurückgekommen ist, hat daher auch die Physiologie der Milchdrüse erhöhtes Interesse bekommen. In den letzten Jahren ist nun durch experimentelle Untersuchungen die Frage nach den Ursachen der Milchsekretion so weit gefördert worden, daß eine Reihe von Einflüssen geklärt erscheint, wenn es auch noch nicht möglich ist, eine lückenlose Physiologie der Milchdrüse zu schreiben. Im nachstehenden sollen unter Hinzunahme von eigenen experimentellen Beobachtungen die Ergebnisse der letzten Jahre miteinander in Beziehung gebracht werden, soweit sie sich mit der Ursache der Milchsekretion befassen, und so ein Bild des gegenwärtigen Standes der ganzen Frage zu geben versucht werden; zugleich seien die Erfahrungen mitgeteilt, die mit der therapeutischen Verwertung der Untersuchungsergebnisse erzielt wurden.

Bei den großen Schwierigkeiten, die sich der Klärung aller einschlägigen Fragen deshalb in den Weg stellen, weil ja die Tätigkeit der Milchdrüsen aufs engste mit dem komplizierten Mechanismus der Schwangerschaft zusammenhängt, ist es erklärlich, daß eine große Reihe von mehr oder minder gestützten Theorien auf-

gestellt wurde, die dem Zusammenhang zwischen Schwangerschaft, Frucht und Milchsekretion gerecht zu werden sich bemühten.

Man hat im Laufe der Zeit mechanische, nervöse und schließlich chemische Einflüsse für die Sekretion verantwortlich gemacht.

I. Mechanische Ursachen.

Verschiedene Autoren (*Freund* und besonders *Schein* und andere) haben angenommen, daß mit der nach der Ausstoßung der Frucht beginnenden Involution des Uterus nunmehr größere Blutmengen, die bislang dem stark vergrößerten und viel Blut beanspruchenden Organ zugeflossen, für anderweitige Zwecke frei werden und in erhöhtem Grade den hypertrophischen Brustdrüsen zugute kommen sollen; diese sollen auf den vermehrten Afflux mit Milchsekretion antworten.

So wenig es bestritten werden kann, daß eine vermehrte Drüsenfunktion im allgemeinen und der Brustdrüsen im besonderen nur möglich ist bei erhöhter Blutzufuhr, und auch noch, daß lokale Hyperämie die Sekretionsauslösung begünstigt, ebensowenig konnte bisher gezeigt werden, daß einzig und allein durch verstärkte Blutfülle der Brustdrüsen Milchsekretion auch wirklich hervorgerufen werden kann. *Halban* hat schon darauf hingewiesen, daß man dann ebensogut Milchsekretion erwarten müßte nach Totalexstirpation großer, manchmal ja sehr blutreicher Uterustumoren, zum mindesten bei solchen Frauen, deren Brüste schon einmal funktioniert haben, erfahrungsgemäß damit viel leichter wieder in Gang zu bringen sind. Derartige Beobachtungen existieren nicht. Das Auftreten der Milchsekretion bei gewissen Tierarten (z. B. Kaninchen) schon vor der Geburt, wie es auch bei Frauen gelegentlich beobachtet wird besonders bei Fruchttod, ferner der Funktionsbeginn bei einer Unterbrechung der Schwangerschaft in einer so frühen Zeit, daß die Blutverteilung noch nicht sehr wesentlich verändert sein kann, sowie endlich die Milchsekretion beim Neugeborenen, alle diese von *Halban* zusammengestellten Tatsachen sprechen gegen die mechanische Theorie.

Die Unmöglichkeit dieses Zusammenhanges beweist auch das Experiment. Ist es schon sehr unwahrscheinlich, daß in die von *Ribbert* auf das Ohr und von *Basch* auf den Rücken verpflanzte Mamma des Kaninchens nach der Geburt auf einmal vermehrter Blutzufluß sich einstellt, so liefern den strikten Gegenbeweis die schönen Versuche von *Christea* an parabiotischen Ratten und Kaninchen. Dieser Autor sah bei Parabiose eines trächtigen und

eines nichtträchtigen Tieres nach der Entbindung des ersteren Milch in den Brüsten beider Tiere auftreten und konnte nun „die Theorie, als sei der Umschlag der lokalen Hyperämie des schwangeren Uterus nach Ausstoßung des Eis in eine Fluxion zur Mamma das ursächliche Moment für die Sekretionsauslösung, ablehnen, da ja zwischen parabiotischen Tieren keine direkte Blutgefäßkommunikation besteht". Ebensowenig gelang es *Aschner* und *Grigoriu*, durch systematische Anwendung der *Bier*schen Stauung während einer längeren Zeit im Tierversuch eine Sekretion zu erzielen.

II. Nervöse Einflüsse.

Schwieriger ist die Frage, ob man die Ursache der Milchsekretion nicht in einer Beeinflussung der Drüsen von seiten sekretorischer Nerven zu suchen hat. Es kann unmöglich die Aufgabe sein, hier ausführlich auf die große Zahl aller derjenigen Arbeiten einzugehen, die sich damit beschäftigen, die Gegenwart sekretorischer Nerven für die Brustdrüsen und ihre etwaige Wirkung nachzuweisen, sondern es mag genügen, die wesentlichen Ergebnisse in Verbindung zu unserer Fragestellung zu bringen. Eine große Reihe von Autoren hat sich bemüht, hauptsächlich durch Experimente an Ziegen, Meerschweinchen und Hunden eine nervöse Isolation der Brustdrüsen herzustellen. Entweder resezierten sie die zuführenden Nerven, bei der Ziege den mittleren und unteren Ast des N. spermaticus externus (*Ekhardt*, *Minorow*, *Röhrig*, *Heidenhain*, *Partsch*, *Sinety*, *Laffont*), oder exstirpierten dem Hunde das Lendenmark, ja in einem anderen Versuch das Rückenmark bis zur Cauda equina (*Goltz* mit *Freusberg* und *Ewald*), oder sie trachteten eine Unterbrechung des sympathischen Nervensystems durch Resektion des Plexus hypogastricus oder des Ganglion coeliacum herbeizuführen (*Rein*, *Pfister*, *Basch*); andere, so *Minorow*, *Ribbert*, *Basch*, erhielten auch dann einen normalen Eintritt und Verlauf der Laktation, wenn sie Brustdrüsen vor der Schwangerschaft aus ihrer Umgebung völlig auslösten und demselben Tier auf das Ohr oder den Rücken transplantierten.

Alle diese Versuche, sowie die Beobachtungen an graviden Frauen mit Bruch der Wirbelsäule und Durchtrennung des Rückenmarks (nach *Routh* und *Mercier*) ergaben eine große Unabhängigkeit der Milchdrüsensekretion von dem Nervensystem, insbesondere beobachtete keiner der Autoren das Ausbleiben der Milchsekretion bei solchen Tieren, deren Brustdrüsen vor der Gravidität aus ihrem nervösen Zusammenhang genommen wurden.

Diesen Versuchen sind noch weitere anzureihen, die wohl auch den verschärften Anforderungen *Pfaundlers* gegenüber beweisend sein dürften, der „durchaus nicht zugeben kann, daß eine völlige nervöse Isolierung auch nur in einem dieser (vorgenannten) Fälle erreicht worden wäre, und der es für ebenso ausgeschlossen hält, daß die Brustdrüse operativ jemals auch allen vasomotorischen Einflüssen entzogen werden und bleiben kann, wie eine Abtrennung der Blutbahn möglich ist". Es sind dies die schon oben angeführten parabiotischen Versuche von *Cristea*, bei denen ja eine Gefäßkommunikation, mithin auch eine Übertragung von vasomotorischen Einflüssen ausgeschlossen werden kann. Der positive Ausfall dieser Versuche scheint mir am bestimmtesten von allen die Unabhängigkeit der Milchsekretionsauslösung von nervösen Einflüssen darzutun.

Freilich kann man nicht leugnen, daß normalerweise ein gewisser nervöser Zusammenhang (wohl als Reflex) zwischen Brustdrüsen und Genitalregion besteht, höchstwahrscheinlich über den Weg des sympathischen Nervensystems (*Basch*). Sicher nachgewiesen sind aber nur mammafugale i. e. von der Brustdrüse zu den Genitalien verlaufende Reflexe, wie sie sich hauptsächlich in der Auslösung von Uteruskontraktionen durch Saugen oder andere Reize an der Brustwarze darstellen; dagegen wissen wir über die Existenz von mammapetalen i. e. von den Genitalien zu den Brustdrüsen gehenden Reflexen nichts Bestimmtes. Nur diese allein aber kämen eventuell für die Auslösung der Milchsekretion in Betracht. Beobachtungen, wie daß bei der Kohabitation Kontraktionen in der Warzenmuskulatur und Warzenerektion, ja gelegentlich Milchfluß zustande kommen sollen, sind nicht eindeutig und einwandfrei nachgewiesen.

Mit der Auslösung der Milchsekretion hat „nachweislich auch der Saugreiz (Saug- und Melkreflex) nichts zu tun" (*Pfaundler*), der ja bei bestehender Laktation, aber nur dann, ohne Zweifel in sehr weitgehendem Maße die Drüsenfunktion besonders quantitativ beeinflußt, wenn auch einige Autoren, so *Cramer*, durch konsequentes Anlegen unabhängig von der Entbindung Milchsekretion erzielt haben wollen. Vergleiche dagegen die negativen Ergebnisse von *Aschner* und *Grigorin*, die nicht einmal beim Muttertier durch konsequentes Melken die Drüsen zur Sekretion brachten.

Ähnlich können wohl auch psychische Momente die Sekretion einer funktionierenden Mamma beeinflussen — und dies in nicht unbeträchtlichem Grade —, nicht aber eine solche hervorrufen.

III. Chemische Einflüsse (Reizkörper).

Somit kommt man schon per exclusionem, wie das hauptsächlich *Halban* gezeigt hat, zu der Annahme, daß die Sekretion der Brustdrüse das Ergebnis ist von irgendwelchen Faktoren, die offenbar auf dem Blut- oder Lymphwege zugeführt auf das Organ einwirken, daß also eine qualitative Veränderung des Blutes die Vorbedingung für die Präparation und den Funktionsbeginn der Brustdrüsen bildet. Ein experimenteller Beweis dafür ist durch die mehrfach erwähnten Parabiosen-Versuche von *Cristea* erbracht.

A. Nährstoff-Theorien.

Ältere Theorien (*Rauber*, *Hildebrand*, *Schein*) legen diese Veränderung in dem Sinne aus, daß nach der Entfernung der Frucht aus dem Mutterleib nun dem Fötus bestimmtes spezifisches Nährmaterial dadurch seinem Zweck zugeführt wird, daß es statt durch die Placenta wie früher jetzt durch die Brustdrüsen ausgeschieden wird. Die Hyperplasie der Brustdrüsen während der Gravidität erklärt sich *Schein* in der Weise, daß „die Hauptmasse des verfügbaren Materials durch die Placenta zum Fötus gelangt, nur ein kleiner Überschuß in dieser Zeit der Milchdrüse zugute kommt, ihre Entfaltung fördert und ermöglicht".

Halban hat dieser Theorie gegenüber auf das Ausbleiben der Milchsekretion nach Fruchttod und ihr Eintreten nach Molengeburt hingewiesen. Ich möchte ein anderes Moment noch betonen. Dieser Annahme zufolge müßten also wohl irgendwo im Körper — die Bildungsstätte anzugeben ist ebensowenig versucht worden, als irgend etwas Näheres über ihre Natur zu sagen — Stoffe gebildet werden, die mit dem Blut in die Brustdrüsen gelangen, dort sowohl einerseits einen Reiz für die Funktion des Organs bilden, andererseits von den sezernierenden Zellen als milchfähige Stoffe zu der spezifischen Nahrung der Frucht verarbeitet werden. Da der Nahrungsbedarf der Frucht, infolgedessen also auch der Verbrauch dieser milchfähigen Stoffe ein ganz beträchtlicher ist, müßten die letzteren in sehr reichlichem Maße gebildet werden. Es läßt sich nun im Versuch zeigen, wie weiter unten ausgeführt werden soll, daß man durch eine einmalige intravenöse Injektion von Placentarextrakt in verhältnismäßig kleinen Mengen beim Kaninchen-Muttertier eine mehrere Wochen dauernde, äußerst ergiebige Milchsekretion hervorrufen kann. Daß sich aus der Placenta Nährstoffe isolieren lassen, die dies bewirken, wäre ganz natürlich, bildet sie ja doch eine geraume Zeit die Passage für die Stoffe zu ihrem Be-

stimmungsort. Es ist aber m. E. undenkbar, daß diese — wir erhalten ja durch unsere Extraktionsmethoden, und seien sie noch so gut, nur einen Teil derjenigen Stoffe, die zuletzt im Organ vorhanden waren — so reichlich darin enthalten sind, daß sie eine mehrwöchentliche Sekretion unterhalten könnten. Höchstwahrscheinlich müßten sie doch innerhalb recht kurzer Zeit aufgebraucht sein, die Folge davon ein Stillstand der Sekretion, will man nicht weitere gekünstelte Hypothesen zu Hilfe nehmen, die aber zu sehr weitgehenden Konsequenzen führen müßten. Das Näherliegende ist etwas anderes.

B. Reizstoff- (Hormonen-) Theorien.

Wenn man von wenigen schon vor längerer Zeit erschienenen Hinweisen *Bouchacourts* auf die Möglichkeit eines Zusammenwirkens zwischen Placenta und Brustdrüse und der Veröffentlichung *Knöpfelmachers* absieht, der trotz negativer experimenteller Resultate eine ähnliche Vermutung nachdrücklich aussprach, so hat in erster Linie *Halban* durch seine auf klinischen Beobachtungen beruhenden Überlegungen die ganze Frage der Abhängigkeit der Brustdrüsenfunktion von den Sekretionsprodukten gewisser Organe mit sogenannter innerer Sekretion zur Diskussion gestellt. Seitdem sind seine Ergebnisse zwar durch experimentelle Untersuchungen nicht bestätigt worden, ihren Wert haben sie aber deshalb nicht eingebüßt. Von Organen mit innerer Sekretion, die hier in Betracht kommen können, sind zu nennen: 1. die Keimdrüse, 2. das Ei als Summe von Placenta + Fötus, 3. die Brustdrüse selbst.

Hinsichtlich ihrer Wirkung besteht die Möglichkeit, daß diese Körper entweder einen reizenden (Reizkörper) oder hemmenden Einfluß (Hemmungskörper) ausüben.

1. Keimdrüse.

Es lag nahe, zunächst im Ovarium als dem im ganzen Komplex der Generationsorgane weitaus tätigsten Gebilde nach etwaigen Reiz- oder Hemmungsstoffen zu suchen, um so mehr, als der Entwicklungsimpuls für die Mamma in der Pubertät und bei der Menstruation nachweislich vom Ovarium ausgeht (Untersuchungen von *Hegar, Kehrer, Knauer, Halban, Foges, Cramer*).

Halban hat geglaubt, einen Ausschlag gebenden Einfluß der Keimdrüse auf die Milchdrüse während der Schwangerschaft ablehnen zu müssen, und zwar beruft er sich in erster Linie auf eine Reihe von 19 zum Teil aus der Literatur zusammengestellten, zum

Teil selbst beobachteten Fällen von Kastration in einem sehr frühen Zeitpunkt der Schwangerschaft, bei denen die Entwicklung und Funktion der Milchdrüsen nicht gelitten habe. Andere hinwiederum (*Basch*) schätzen den Einfluß des Ovariums, besonders des Corpus luteum graviditatis, auf die Mamma sehr hoch ein.

Man muß nun zweierlei auseinanderhalten, nämlich die Hyperplasie des Milchdrüsengewebes und die sezernierende Funktion der Drüsenzellen, zwei Dinge, von denen jedes vielleicht für sich durch verschiedene Ursachen hervorgerufen werden kann.

Die schon normalerweise zyklisch bei der Menstruation oder Brunst sich einstellende Hyperplasie der Milchdrüse tritt in besonders hohem Grade während der Schwangerschaft ein; die Frage, ob sie intra graviditatem auf andere Ursachen oder auf eine kombinierte Einwirkung verschiedener Organe zurückzuführen ist, dürfte nach dem derzeitigen Stand unserer klinischen und experimentellen Erfahrungen noch nicht endgültig zu beantworten sein; manches spricht für letztere Möglichkeit. Gerade die vier Beispiele, die *Halban* ausführlich beschreibt, scheinen mir bis zu einem gewissen Grade zu zeigen, daß die Ovarien doch nicht ganz unbeschadet der späteren Milchsekretion ausgeschaltet werden können, wenigstens nicht in der ersten Zeit der Schwangerschaft. Besonders bei seinem 3. Fall (*Essen-Möller*), bei dem die Kastration 269 Tage ante partum ausgeführt wurde, ist ausdrücklich bemerkt, daß die Milch „zwar wie gewöhnlich eingeschossen, die Spannung und das Härterwerden aber geringer war, weniger als in den früheren Schwangerschaften". Auch erhielt das Kind so wenig Milch (nur 10 g pro Mahlzeit), daß es bald gemischte Kost bekommen mußte. Diese Beobachtung könnte doch darauf hinweisen, daß die Hyperplasie des Drüsengewebes unter dem fehlenden Einfluß des Ovariums nicht so reichlich war wie sonst, daß infolgedessen auch die Möglichkeit der Milchproduktion nicht in dem Maße bestand wie in den früheren Schwangerschaften. [Denn wenn man auch weiß, daß die Sekretionsgröße nicht unbedingt mit der Anzahl der funktionierenden Zellen geht, sondern daß auch kleinere Drüsen ebensoviel Milch sezernieren können wie größere, offenbar infolge einer vermehrten Sekretionskraft (*Basch*), so gilt dies natürlich doch nur bis zu gewissen Grenzen; im allgemeinen wird natürlich die größere Drüse auch mehr sezernieren können.] Dieser Gedanke wird einem noch näher gebracht, wenn man damit die experimentellen Ergebnisse von *Basch* einerseits und *Aschner* und *Grigoriu* andererseits vergleicht. Während nämlich die letzteren Autoren durch Injektion von Ovarialextrakt trächtiger Tiere beim jungfräulichen Meer-

schweinchen „deutliche Hyperämie, manchmal auch Hämorrhagie der Brustdrüsen und Sekretion von Colostrum, in einem Fall sogar wirkliche Milchsekretion und nachweisbare Hypertrophie der Brustdrüsen" erzeugen konnten, bekam *Basch* „eine den natürlichen Verhältnissen entsprechende Hyperplasie der Drüsen nur dann, wenn er, wie er dies bei einer Hündin beschreibt, dem jungfräulichen Versuchstier das Ovarium eines anderen trächtigen Tieres subkutan implantierte". Diese Ergebnisse scheinen dafür zu sprechen, daß das Ovarium auch bei der Schwangerschaftshyperplasie beteiligt ist, wenn auch, wie gleich gezeigt wird, es nicht der einzige Urheber derselben zu sein braucht und höchstwahrscheinlich auch nicht ist.

Anders verhält es sich mit der Auslösung und Unterhaltung der Sekretion; sie dürfte als solche wohl nichts mit dem Ovarium zu tun haben. Im Gegenteil zeigen Beobachtungen, wie sie *Halban* und *Basch* anführen, daß vermehrte Ovarientätigkeit eher einen hemmenden Einfluß auf die Milchsekretion ausübt. „Die sekretionsmindernde Wirkung des Ovariums (und zwar in erster Linie des Corpus luteum graviditat.) kommt beim Menschen und bei Nutztieren am deutlichsten in jenen Fällen zum Ausdruck, in welchen während der Laktation eine neue Schwangerschaft hinzutritt, während die vorübergehende Herabsetzung der Milchproduktion durch Brunst oder Menstruation auf einen gleichsinnigen, aber schwächeren Einfluß des Corpus luteum spurium hinweist. Ebenso wie bei Nutztieren, z. B. bei Ziegen, oft eine deutliche Abnahme der Milchabsonderung durch die Brunst veranlaßt wird, ebenso kann manchmal auch beim Menschen während der Menstruation eine Verminderung der Milchsekretion beobachtet werden. Während aber auf die durch die Brunst veranlaßte Störung bald wieder ein neuer Anstieg der Sekretion folgt, wird durch das etwaige Hinzutreten einer Gravidität die Milchabsonderung meist in dauernder Weise beeinträchtigt" (*Basch*). Die gleiche Erfahrung hat wohl auch die Tierzüchter bewogen, die Kastration der Milchtiere vorzunehmen, indem sie dadurch eine reichlichere Milchausbeute zu erzielen vermögen.

Es ist mit Absicht in der Überschrift dieses Absatzes die allgemeinere Bezeichnung Keimdrüse gebraucht worden statt Ovarium, und zwar mit Rücksicht auf die zum Teil positiven Versuche von *Aschner* und *Grigoriu* an männlichen Meerschweinchen. In der Absicht, im Versuch die Wirkung des Ovariums sicher auszuschalten, spritzten sie Placentarbrei, als ihr wirksamstes Präparat, männlichen, teils ganz jungen, teils geschlechtsreifen Tieren ein mit dem Erfolg, daß sie bei ersteren wirkliche Milchsekretion, bei den

letzteren Colostrum erhielten. Ich konnte mich übrigens in einem Nachversuch ebenfalls von dem Erfolg überzeugen. Eine protektive Wirkung des Hodens, der eventuell vikariierend für das Ovarium eintreten könnte, glaubten sie durch negative Resultate mit Injektionen von Hodenextrakt ausschließen zu können, meiner Meinung nach wohl zu Unrecht. Für so beweisend kann ich die letzteren nicht halten. Mir will es scheinen, daß es viel korrekter und eindeutiger gewesen wäre, wenn sie den anderen von beiden möglichen Wegen beschritten, nämlich am kastrierten Tier gearbeitet hätten.

2. Ei = Fötus + Placenta.

Als zweite mögliche Quelle von Brustdrüsenhormonen kommt das Ei als Summe von Fötus und Placenta in Betracht. Man hat viel Zeit und Scharfsinn darauf verwendet, das eine zugunsten des andern auszuschließen, wie *Aschner* und *Grigoriu* hervorheben, eigentlich zu Unrecht, aber auch ohne Erfolg. Es dürfte niemals gelingen, klinisch Placenta- und Fötuswirkung wirklich zu trennen, wie andererseits die experimentellen Ergebnisse ziemlich die gleichen waren, ob nun Fötus oder Placenta als Ausgangsmaterial benutzt wurde.

Halban bemühte sich durch Beobachtungen am klinischen Material und Reflexionen zu beweisen, daß die Placenta allein als Bildungsstätte eines Körpers in Betracht komme, dessen Anwesenheit im schwangeren Organismus zwar einen fördernden Reiz für für das Wachstum der Brustdrüsen bilde, gleichzeitig aber und vielleicht eben durch diese seine Eigenschaft die eigentliche Sekretion hemme. Diese komme erst zustande, wenn die Milchdrüse nicht mehr unter dem Einfluß dieses Körpers (Brustdrüsenhormon) stehe, sondern wenn die Placenta aus dem Organismus ausgeschaltet sei. Die Annahme von Hemmungskörpern aus der Placenta, so schön sie mit den klinischen Erscheinungen in Einklang zu bringen ist, schien zwar zunächst durch *Starlings* Experimente beglaubigt zu werden, indem dieser Autor mit seinen Schülern zeigen konnte, daß „künstlich herbeigeführte Unterbrechung der Schwangerschaft beim Kaninchen innerhalb der ersten 14 Tage, d. i. vor Bildung von Sekretionsalveolen stattgefunden hat, bloß regressive Veränderungen in der Drüse verursacht, daß aber, wenn die Gravidität in einem späteren Zeitpunkt unterbrochen wird, die sekretorischen Alveolen in Tätigkeit versetzt werden und die Absonderung von Milch resultiert". Spätere Experimente verschiedener Autoren zeigten dann aber bald, daß von einem hemmenden Einfluß von

Placentar- oder fötaler Substanz keine Rede sein könne. Wenn die einzelnen Untersucher kurz angeführt werden sollen, so erhielt *Starling* und seine Schülerin Miß *Claypon* durch Einspritzen von Fötenextrakt bei jungfräulichen Kaninchen höchstens Bildung von sezernierenden Acinis im peripheren Anteil der Drüse, sowie geringe Colostrumsekretion, mit Extrakt von Placenta dagegen nicht. Übrigens schloß *Starling* selbst daraus wegen der relativ geringen Zahl seine Experimente absolut nicht mit Sicherheit, daß der Fötus nur allein diese Reizkörper produziere, sondern ließ eine andere Möglichkeit sehr wohl offen. *Kreidl* und *Mandl* glaubten ebenfalls, daß nicht die Placenta, sondern der Fötus das sekretionsauslösende Moment sei. *Biedl* und *Königstein* versuchten die natürliche, sehr langsame, aber stetige Abgabe der Hormone in die Blutbahn dadurch nachzuahmen, daß sie Embryonenmaterial implantierten; auch sie erzielten nur eine „mikroskopisch nachweisbare Hypertrophie der Drüsengänge mit vermehrter Verzweigung, Erweiterung des Lumens, Hyperämie, in ganz einzelnen Fällen Bildung von Acini andeutungsweise"; ihre Versuche mit Placentarsubstanz waren negativ. *Foa* berichtet von ähnlichen Resultaten; auch konnte er zeigen, daß die Brustdrüsenhormonwirkung ähnlich der der anderen bekannten Hormone für die Art nicht spezifisch ist. Letzteres wurde von *Frank* und *Unger* wieder bestritten auf Grund von Versuchen, die jedoch einer strengeren Kritik nicht standhalten dürften. Dagegen erreichte *Basch*, der als erster wirklich erfolgreiche Versuche über experimentelle Milchauslösung veröffentlichen konnte, sowohl durch fötales Material als insbesondere durch Placentarextrakt nicht nur bei solchen Tieren, die schon einmal geworfen hatten, sondern auch bei virginalen Tieren (Kaninchen, Hündin) und auch beim Neugeborenen wirkliche Milchsekretion. Er ist geneigt, die Bildungsstätte der Reizkörper in die Placenta zu verlegen, und glaubt nicht, daß die im Fötus gefundenen Reizkörper als neue, von diesem erzeugte Substanzen aufzufassen sind, sondern daß sie einfach auf dem Blutweg dem Fötus in kleinen Mengen zugeführt werden. Von gleichen Resultaten beim Meerschweinchen ebenfalls mit Placentar- und fötalem Material, und zwar in Form von Brei ebenfalls subkutan injiziert, berichteten in allerjüngster Zeit ausführlich *Aschner* und *Grigoriu*, deren vergleichende Untersuchungen noch näher heranzuziehen sind. Übrigens bezeichnen auch diese Autoren als ihren wirksamsten den Placentarextrakt bzw. -brei. *Frank* und *Ungers* Resultate bei weißen Ratten mit Placenten- und Fötenmaterial waren im großen und ganzen negativ; sie sahen nur eine geringe Hyperplasie

der Drüsen, doch arbeiteten sie mit so geringen Mengen Extrakt, daß von vornherein ein Erfolg kaum zu erwarten war.

Die zusammenfassende Besprechung dieser Arbeiten möchte ich mit derjenigen der Ergebnisse meiner eigenen Versuche zusammenlegen, die freilich zunächst großenteils nur informierenden Charakters waren und deshalb nur so weit wiedergegeben werden sollen, als sie allgemeineres Interesse beanspruchen dürften. Ich habe ausschließlich mit Placentarextrakt gearbeitet als dem wirksamsten, und zwar, wie ich annehme, nach *Baschs* und *Aschner* und *Grigorius* Arbeiten — deren letztere übrigens erst erschien, als meine Versuche schon im Gange waren —, ohne mich einer besonderen Einseitigkeit schuldig gemacht zu haben.

Zunächst möchte ich einiges über meine Technik der Extraktbereitung berichten. Ich wählte als am leichtesten zugänglich menschliches Material und verfuhr folgendermaßen: Bei Kreißenden, die an keiner Infektionskrankheit leiden, wird ungefähr ½ Stunde nach der Geburt des Kindes die Placenta durch den *Crede*schen Handgriff zutage gefördert und besonders solche, die nach dem Modus von *Schulze* also vollständig in den Eihäuten geboren werden, mit sterilem Tuch aufgefangen. Unmittelbar danach wird die Placenta zuerst mit körperwarmem Wasser äußerlich von Blut gereinigt, nun die Eihülle am freien Rand abgetrennt und auch das Amnion abgelöst, so daß von den Teilen, die den Geburtskanal berührten, nichts mehr vorhanden ist und man, aseptisches Verfahren vorausgesetzt, in den meisten Fällen ein vollständig steriles Material bekommt (durch Kulturverfahren nachgewiesen). Durch die Nabelschnurgefäße, und zwar am besten auf rückläufigem Wege, wird der Mutterkuchen mit physiologischer Kochsalzlösung unter mäßigem Druck ausgespült solange, bis die Kotyledonen ein ganz zart rosarotes Aussehen bekommen haben, was verhältnismäßig bald gelingt, sofern man nur die Vorsicht gebraucht hat, die Nabelschnur nach der Geburt nicht abzubinden, sondern ausbluten zu lassen. Hierauf werden die einzelnen Kotyledonen so abpräpariert, daß sie möglichst frei von Gefäßen sind, und einige Male durch die Hackmaschine getrieben. Dieses feine Gehäck habe ich noch einmal durch ein Haarsieb getrieben und nun einen von Stützsubstanz ganz freien Zellbrei erhalten, den ich mit ausgeglühtem Quarzsand in der Reibschale gründlich verrieben und dann mit dem 4. Teil physiologischer Kochsalzlösung versetzt habe. Nachdem das Placenta-Quarzsand-Gemisch mehrere Stunden im Schüttelapparat gründlich durch die Kochsalzlösung ausgelaugt ist, kann man durch Kolieren und Zentrifugieren einen von jeglichen korpuskulären Elementen freien, sehr wirksamen Extrakt von leicht rötlicher Farbe darstellen.

Im Anfang, da ich mit diesem Extrakt, einige Male auch durchs Berkefeld-Filter getrieben, oder mit Placentarbrei arbeitete, hatte ich wie wohl die anderen Autoren auch sehr unter den Erscheinungen der Anaphylaxie zu leiden, besonders bei den Meerschweinchen; ich bemühte mich deshalb, das Extrakt so weiter zu verarbeiten, daß in ihm womöglich die Eiweißkomponente ausgeschaltet oder doch das Eiweißmolekül so zertrümmert ist, daß es nicht mehr in dem hohen Grade als Antigen wirkte. Eine völlige

Ausschaltung gelingt nach meiner Erfahrung nicht; Extrakte, so zubereitet, sind unwirksam, woraus man wohl den Schluß ziehen darf, daß das Placentasekretin (um diesen von *Basch* für das mutmaßliche Hormon gebrauchten Ausdruck zu benutzen) wahrscheinlich Eiweiß oder wenigstens eiweißähnliche Natur hat.

Zuerst verfuhr ich nach einer Methode von *Jacoby-Rossel*, die in *Abderhalden*, Handbuch der biochemischen Arbeitsmethoden, zu finden ist. Sie beruht im wesentlichen auf einer Fällung mit gesättigter Uranylacetatlösung aus der alkalisch gehaltenen wässerigen Lösung. Der so erhaltene Extrakt ist aber nicht brauchbar: einmal ist so viel wie keine Wirkung zu sehen, abgesehen von einem ganz geringfügigen Reizzustand der Brustdrüsen erkenntlich an der Absonderung eines dünnen Sekretes mit spärlichem Zellgehalt; dagegen treten aber leicht Geschwüre an der Einstichstelle auf, die offenbar auf ungebundene oder wieder frei gewordene Salzsäure zurückzuführen sind.

Besser hat sich die Fällung mit Aceton im Verhältnis von 1 : 100 bewährt, doch haftet auch diesem Extrakt der Mangel an, daß er sich sehr leicht zersetzt und die Wirksamkeit nur sehr kurz anhält.

Durch fraktioniertes Aussalzen mit Ammoniumkarbonat nach vorangegangener Kohlensäurefällung und nachfolgender Dialyse erhielt ich keine Resultate.

Am wirksamsten und einfachsten in der Herstellung hat sich mir die Fällung mit Alkohol aus der wässerigen Lösung ergeben. Zu achten ist dabei nur darauf, daß die Lösung möglichst kurze Zeit mit dem Alkohol in Berührung steht, daß also möglichst rasch im Nutscher abgesaugt wird. Ein nochmaliges Nachwaschen mit Alkohol und destilliertem Wasser zu gleichen Teilen entfernt noch Hämatin durch Lösung und trägt dadurch zur Aufhellung der endgültigen Flüssigkeit bei. Der im Nutscher zurückgehaltene, im Vakuum getrocknete Niederschlag, ein feines schokoladenbraunes Pulver, kann, wie ich mich überzeugt habe, bei Luftabschluß im dunklen Glas wochenlang ohne Beeinträchtigung der Wirksamkeit aufgehoben werden. Will man nun mit dem Extrakt arbeiten, so hat man nur eine entsprechende Menge Pulver mit der gewünschten Menge steriler Kochsalzlösung einige Stunden im Schüttelapparat zu digerieren und dann mehrmals durch gehärtetes Filtrierpapier gehen zu lassen. So erhält man eine bernsteingelbe, völlig klare Lösung, deren spezifische Wirksamkeit meiner Ansicht nach von *Aschner* und *Grigoriu* zu Unrecht bezweifelt wird. Insofern ist ja den beiden Autoren recht zu geben, als man zweifellos bei dieser Zubereitung mit beträchtlichen Verlusten der wirksamen Substanz zu rechnen hat und rein quantitativ größere Mengen des Extraktes nötig sind, um den gewollten Effekt zu erzielen; eine qualitative Veränderung durch bezeichnete Prozedur bei richtiger Ausführung glaube ich nicht annehmen zu müssen.

Als Applikationsmodus wählte ich zunächst die subkutane Injektion am Halsende, später arbeitete ich mit intravenösen Infusionen. Daneben wurden Versuche mit Verfütterung der Substanz gemacht, die weiter unten im Zusammenhang besprochen werden sollen. Als Versuchstiere dienten Meerschweinchen und Kaninchen.

Es ist vielleicht zweckmäßig, sämtliche experimentellen Ergebnisse mit Placenten- und Föten-, also kurzweg Eimaterial unter

den beiden Gesichtspunkten zu betrachten, wie dies oben bei der Besprechung der Einwirkung durch die Keimdrüse geschah, nämlich einmal, ob und inwieweit durch sie eine Hyperplasie des drüsigen Gewebes erzielt werden kann, und dann, wie es sich mit dem Eintritt und Verlauf der Sekretion verhält.

Die früheren Autoren sahen alle nur eine geringfügige Hyperplasie der Brustdrüse eintreten und auch dies nur dann, wenn sie mit Embryonenmaterial arbeiteten, von Placentarsubstanz dagegen erhielten sie keinen Effekt. Auch *Basch* schreibt noch, daß „jene Hyperplasie der Brustdrüse, welche normalerweise die Milchabsonderung nach der Geburt einleitet, bei allen Tieren fehlte, bei welchen durch Placentabestandteile allein Milchabsonderung ausgelöst wurde", und ist deshalb geneigt, die hyperplastischen Reize als vom graviden Ovarium ausgehend anzunehmen. Dagegen gelang es *Aschner* und *Grigoriu*, eine wirkliche Hyperplasie nachzuweisen: „Insbesondere nach Injektion von Placentar- und Fötalextrakt, in schwächerem Grade nach Ovarialextrakt konnte im Vergleich mit nicht vorbehandelten Kontrolltieren des gleichen Wurfes gezeigt werden, daß die virginalen behandelten Tiere in den Anfangsstadien der Behandlung Hyperämie der kleineren und größeren Gefäße, Erweiterung der Ausführungsgänge und spärliches Sekret in denselben aufwiesen. In weiterer Ausbildung zeigte sich dann unverkennbare Zunahme der Verzweigung der Drüsengänge und Neubildung von Drüsenacinis. Die Lumina aller dieser Drüsenelemente waren erweitert und schließlich mit dickem Sekret erfüllt. Die Epithelien zeigten Abstoßung in das Drüsenlumen und stellenweise auch deutliche Zellteilungsfiguren."

Bei meinen Versuchen konnte ich ähnliche Befunde erheben, die diese Angaben bestätigen. Besonders deutlich war dies bei einem jungfräulichen Kaninchen, das sehr lange Zeit unter der Einwirkung von Placentarextrakt gestanden. Bei der Sektion repräsentierten sich die Brustdrüsen als zwei über die Länge der Brust- und Bauchwand verlaufende, ca. 3—4 cm breite flache Stränge, deren Gefäße strotzend gefüllt waren. Die mikroskopische Untersuchung ergab reichliche Ausbildung von Drüsenacinis mit weiten, häufig verzweigten Drüsengängen, die mit Sekret erfüllt waren. Daneben sehr starke Hyperämie auch der kleinen Gefäße. Bei einem jungfräulichen Meerschweinchen, das ich früher kurze Zeit subkutan behandelt hatte, sah ich nach intravenöser Injektion schon am 4. Tag eine derartige Vergrößerung der Mammae eintreten, daß man, wären die Zizzen wie sonst ausgezogen gewesen, unbedingt ein säugendes Tier vor sich zu haben geglaubt hätte.

Nach diesen Ergebnissen dürfte es keinem Zweifel unterliegen, daß Fötenextrakt (*Aschner* und *Grigoriu*) und Placentarextrakt (*Aschner* und *Grigoriu* und meine eigenen Untersuchungen) imstande sind, wirkliche Hyperplasie zu erzeugen. Dies zu betonen ist sehr wesentlich, weil natürlich die unerläßliche Voraussetzung einer Milchsekretion die Bildung von funktionstüchtigen Acinis ist; auf diese Weise ergibt sich die Forderung, daß man eine spezifische Wirkung nur da annehmen darf, wo nicht nur Sekretion, sondern auch eine nachweisbare Hyperplasie aufgetreten ist. Denn während *Aschner* und *Grigoriu* in zahlreichen Kontrollversuchen feststellen konnten, daß Milchsekretion beim nicht jungfräulichen Tier durch vielerlei sicher nicht spezifische Stoffe (im wesentlichen Eiweißabbauprodukte und Fermente) zu erzielen ist, erhielten sie eine Neubildung von Acinis und Sekretion beim jungfäulichen Tier nur dann, wenn sie eben Ei- oder Ovarienmaterial verwendeten.

Aus der Gegenüberstellung von *Baschs* Resultaten mit Implantation vom graviden Ovarium und den angeführten Beobachtungen ist man wohl berechtigt, den Schluß zu ziehen, daß innerhalb der normalen Gravidität der hyperplastische Reiz auf die Brustdrüse weder allein vom Ei noch allein vom Ovarium, sondern von beiden ausgeht, und daß eventuell der eine Teil den anderen bis zu einem gewissen Grade ersetzen kann, vielleicht in der Weise, daß zu Beginn der Schwangerschaft die protektive Rolle das Ovarium innehat, so lange bis die Placenta vollständig ausgebildet nun gleicherweise und zusammen mit ihm Wachstum anregende Stoffe aussenden kann.

Wie schon oben erwähnt, war *Basch* der erste, der experimentell eine wirkliche Milchsekretion erzielte, gleich ihm gelang es *Aschner* und *Grigoriu* und auch mir. *Basch* ging von der Erwägung aus, daß, wenn es überhaupt gelingt, durch irgendwelche Mittel künstlichen Milchfluß zu erzielen, es noch am besten gehen müsse bei solchen Tieren, deren Milchapparat schon einmal in Tätigkeit war. So arbeitete er zunächst an Muttertieren, und hier mit gutem Erfolg. Daß diese Resultate für die Spezifizität der Reizkörper nicht beweisend sind, wie ihm von *Frank, Aschner* und *Grigoriu* entgegengehalten wurde, leuchtet ein, wenn man überlegt, daß die in einer früheren Schwangerschaft einmal eingetretene Hyperplasie der Brustdrüsen nie mehr ganz verschwindet und daß infolgedessen das Organ auf jeglichen Reiz ungleich leichter anspricht (man hat es sensibilisiert genannt). So konnten *Aschner* und *Grigoriu* exakt beweisen, daß „bei milchfreien Tieren, die früher einmal Milch gehabt hatten, jedes stärkere Leukostimulans

i. e. Lymphagogum genügt, um wieder Milch auftreten zu lassen". *Basch* blieb übrigens dabei nicht stehen und konnte von Versuchen an virginalen Tieren berichten und dann auch am Neugeborenen. Sowohl hier wie dort das eine Mal durch Verfütterung, das andere Mal durch Einheilen frischen Placentargewebes erhielt er wirkliche Sekretion. Eine sehr reichliche Sekretion sahen nach ihren Berichten *Aschner* und *Grigoriu*, und zwar ungefähr am 10. Tag der Behandlung bei einer täglichen Injektion von 5—10 ccm Placentarbrei. Der gewöhnliche Hergang ist dabei nach *Basch* folgender: Zuerst tritt meistens ein wässeriges Sekret auf (ungefähr am 5. Tag), in welchem dann allmählich immer reichlicher Leuko- und Erythrozyten sich finden; weiterhin kommen zuerst ganz feine, staubförmige, dann immer größer werdende Fettröpfchen hinzu, welche der Flüssigkeit allmählich zunehmende Trübung bis zur deutlichen weißen Farbe geben. Jetzt erscheinen auch die Colostrumkörperchen, bis die Fettröpfchen immer zahlreicher und gleichmäßiger werden und das Bild der reifen Milch überwiegt. Ich habe häufig schon nach einigen Tagen eine Hyperämie der Warze bemerkt, die dem Erscheinen des wässerigen Sekrets vorausging. Vor der eigentlichen Milchsekretion erscheinen die Warzen, wie auch *Aschner* und *Grigorin* schreiben, stark erigiert.

Merkwürdigerweise hat keiner der Autoren darüber berichtet, wie lange überhaupt eine solche künstlich hervorgerufene Milchsekretion anhält; um dies zu erfahren, habe ich zunächst einem virginalen Kaninchen täglich 10 ccm meines Placentarextraktes subkutan injiziert. Vom 3. Tage an erhielt ich auf leichten Druck eine klare nicht opake Flüssigkeit, die am folgenden Tage reichlich zellige Elemente und auch schon Colostrumkörperchen enthielt. Nun wurde das Sekret opak, es traten zuerst wenig, dann mehr staubfeine, später größere Fettkörnchen auf, Colostrumkörper wurden zahlreicher. Nach 11 Tagen war so, nachdem inzwischen die Zahl der Colostrumkörper und Leukozyten zurückgegangen und die Fettkörnchen eine gleichmäßigere Größe erreicht hatten, das Bild einer reifen Milch gewonnen. So dauerte es ca. 5 Tage an, dann sankt trotzdem täglich immer weiter 5 ccm Placentarextrakt gegeben wurden, einmal die Menge des gelieferten Sekrets, desgleichen veränderte sich das mikroskopische Bild in der Weise, daß bei Rückgang der Fetttröpfchen Colostrumkörperchen und Leukozyten wieder häufiger wurden. Dieser Befund blieb gleich bis zum 23. Tag, an dem ich nun versuchte, durch Saugen mittels eines zweckentsprechend zubereiteten Glasrohrs, das durch die Wasserstrahlpumpe unter leichten negativen Druck zu bringen

war, einen Fortschritt der Milchsekretion zu erzielen. Nun wurde zwar die Menge des gelieferten Sekretes reichlicher, die Zusammensetzung änderte sich aber nicht. Ich möchte übrigens betonen, daß nach der Nomenklatur von *Aschner* und *Grigoriu* dieses Sekret noch unter die Rubrik Milch fallen würde (sie bezeichnen als solche „ein opakes, reichliches Sekret, das leicht, oft im Strahle spritzend ausdrückbar ist"), obwohl es tatsächlich keine mehr war, wie die täglich ausgeführte mikroskopische Untersuchung zeigte. Warum die eigentliche Milchsekretion nur so kurze Zeit anhielt, ist dunkel; eine Konsumption des Tieres kommt nicht in Frage, es nahm während des Versuches an Gewicht zu. Offenbar spielen eben bei der normalen Laktation ganz abgesehen von dem Saugreiz noch andere, vorläufig noch unbekannte Momente herein, vielleicht vom Ovarium oder auch von der Brustdrüse selbst ausgehend. Wenigstens deutet auf ein unbekanntes Accidens der Ausfall eines ähnlichen Versuches beim Muttertier hin.

Während die früheren Untersucher alle entweder subkutan oder intraperitoneal injizierten, offenbar weil ihnen mit ihren Extrakten eine intravenöse Injektion nicht gelang, versuchte ich aus verschiedenen Gründen auch diesen Applikationsmodus, der vor mir schon von *Lederer* und *Pribram* geübt wurde. Doch konnten sie nur sehr geringe Mengen in starken Verdünnungen infundieren, da sie sonst Thrombosen und damit den Tod des Versuchstiers bekamen. Solche habe ich mit meinem Extrakt niemals gesehen, wie ich überhaupt kein Tier an der Injektion verlor mit Ausnahme eines einzigen, bei dem der Extrakt, wie sich nachher herausstellte, nicht mehr steril war.

Von den hierher gehörigen Versuchen sei folgendes berichtet. Ich injizierte einer Meerschweinchenvirgo 10 ccm Placentarextrakt in die Halsvene ein. Am anderen Tage ließ sich aus beiden Zitzen reichlich dünne, opaleszierende, gelblich aussehende Flüssigkeit ausstreichen, die mikroskopisch neben allerlei Detritus in der Hauptsache Leukozyten und spärlich freie Fettkörperchen enthielt. (Selbstverständlich hatte das Tier vorher kein Sekret.) Am 3. Tag post injectionem fühlte sich die Gegend um die Warzen stark infiltriert an, etwa wie ein subkutaner Tumor. Am 6. Tag lieferte das Tier reichliche Tropfen einer weißen Flüssigkeit, die mikroskopisch neben sehr zahlreichen ungleichen Fettröpfchen vereinzelte Colostrumkörperchen, aber keine Leukozyten enthielt. Am 9. Tag war das Bild einer reifen Milch erreicht. Freilich war die gelieferte Menge verhältnismäßig gering. Auch hier dauerte die Sekretion nur sehr kurze Zeit an, am 12. Tag traten neben feinen Fettkörnchen schon wieder viel Detritus auf, und in den folgenden Tagen versiegte die Sekretion völlig.

Beim jungfräulichen Kaninchen war der Verlauf ein ganz ähnlicher, nur mußte ich dreimal einspritzen bzw. 10 und 5 ccm und später noch

einmal 14 ccm Placentarextrakt, bis wirklich reife Milch erschien, bzw. die Sekretion reichlicher wurde.

Ein anderes, ca. 8 Wochen altes virginales Kaninchen zeigte schon am 3. Tag nach intravenöser Injektion von 10 ccm Placentarextrakt in dem völlig klaren Sekret mikroskopisch nur sehr kleine Fetttröpfchen in ziemlich großer Zahl ohne irgendwelche andere Bestandteile.

Am interessantesten war der Erfolg der intravenösen Injektion beim Muttertier. Es war dies ein kräftiges Kaninchen, das Mitte Januar geworfen hatte. Seine Jungen blieben nicht am Leben, infolgedessen kam die Milchsekretion verhältnismäßig bald zum Stillstand. Zur Zeit des Versuches (2. V.) war durch Druck aus 2 Zizzen noch je ein kleinstes wasserklares Tröpfchen, das mikroskopisch keinen Befund bot, aus den übrigen nichts zu entleeren. Es erhielt nun am 2. V. 10 ccm Placentarextrakt in die Ohrvene eingespritzt. Unmittelbar nachher trat keine Reaktion ein (die Tiere blieben alle auch während der Injektion vollkommen ruhig). Am anderen Tag war aus sämtlichen, hyperämischen Zizzen Milch auszustreichen, aus mehreren in kräftigem Strahl. Das Sekret zeigte das mikroskopische Bild einer vollständig reifen Milch. Diese Milchsekretion dauerte nun in reichlichen Mengen, es spritzte aus allen Warzen, bis zum 5. Juni, also 34 Tage lang, an und zwar, ohne daß irgend etwas anderes an dem Tier getan worden wäre, als das täglich einmal vorgenommene Ausstreichen sämtlicher Zitzen zwecks mikroskopischer Kontrolle. Übrigens traten vom 13. V. ab, also 11 Tage nach der Injektion, mithin zu einer Zeit Colostrumkörperchen auf, wo man sie auch beim normalen Muttertier beobachten kann, wenn es nicht stillt; doch waren sie so selten, daß im Gesichtsfeld höchstens ein oder zwei neben der Masse der Fettröpfchen zu finden waren. Vom 5. VI. ab veränderte sich der Charakter des Sekretes: neben reifer weißer Milch kamen aus einzelnen Ausführungsgängen helle, gelbliche, opake Tropfen zum Vorschein, in der Hauptsache zwar aus Fettröpfchen bestehend, doch schon beträchtlich viel Colostrumkörperchen und Leukozyten enthaltend. Dieser Zustand dauerte bis etwa zum 20. VI. an, dann wurde das Sekret immer wässeriger, blieb aber noch opak und zeigte Zellbefund.

Selbstverständlich wäre es leicht möglich gewesen, diesem Tier Junge anzulegen, doch wurde dies unterlassen mit Rücksicht auf die interessante Frage, wie lange die Wirkung der Injektion nachhalten würde. Das Tier befand sich während der ganzen Zeit sehr wohl und nahm an Gewicht zu.

Übrigens habe ich nach einer Pause von mehreren Tagen am 1. VII. und dann noch einmal am 4. VII. 10 und 8 ccm Placentarextrakt von neuem injiziert, ohne aber eine Rückkehr der Milchsekretion zu erzielen; die einzige Folge war eine Anreicherung des Sekretes mit Fettröpfchen, doch nicht über das Colostalstadium hinausgehend. Die Menge nahm wieder für kurze Zeit zu.

Diese Versuche zeigen, daß es durch eine einmalige Überschwemmung des Körpers mit Placentarextrakt gelingt, die Brustdrüsen zur Sekretion einer reifen Milch zu bringen. Die Beobachtung am Muttertier scheint mir ein weitergehendes Interesse zu bieten insofern, als sie vielleicht geeignet ist, die Frage nach dem

Zusammenhang zwischen Geburtsakt und Sekretionsbeginn etwas zu fördern.

Halban ist der Ansicht, daß keinerlei Zusammenhang zwischen den beiden bestünde, *Bouchacourt*, *Keiffer*, *Basch* und andere dagegen nehmen an, daß insbesondere während der Geburtswehen die löslichen Fermente (i. e. Reizkörper) der Placenta in die Blutbahn von Mutter und Kind gelangen und bei denselben Milchabsonderung auslösen. Einer von beiden möglichen Wegen, dieser Frage näher zu treten, ist durch die intravenöse Überschwemmung des Muttertieres mit Placentarextrakt beschritten, und das positive Resultat dürfte die Möglichkeit illustrieren, daß sehr wohl durch eine einmalige Anreicherung des mütterlichen Blutes mit Reizstoffen eine länger dauernde Sekretion von seiten der *hyperplastischen* Brustdrüsen hervorgerufen werden kann, zumal wenn, wie dies bei natürlichen Verhältnissen der Fall ist, noch andere Reizmomente (Saugen) für die Unterhaltung derselben dazukommen.

Andererseits müßte, wenn diese Annahme richtig ist, die Entfernung der Früchte und der Placenten noch vor Wehenbeginn den Eintritt der Sekretion zwar wahrscheinlich nicht ganz verhindern, aber doch bedeutend verzögern, bzw. müßte das Sekretionsprodukt auf einer Stufe stehen bleiben, die es schon in der letzten Zeit der Gravidität erreicht hatte. *Halban* schreibt, daß auch nach Exstirpation des graviden Uterus vor dem Auftreten von Wehen Milchsekretion auftrete. Ich habe nun bei 2 Meerschweinchen einen Tag vor dem mutmaßlichen Wurftermin die Totalexstirpation ausgeführt. Von diesen Tieren konnte man dem einen kein Sekret ausstreichen, während das andere eine leicht getrübte dünne Flüssigkeit in kleinen Tropfen absonderte, die mikroskopisch Colostrumkörperchen, Leukozyten und nicht sehr zahlreiche, äußerst kleine Fettröpfchen darbot. Bei der Operation wurden dem einen 4, dem andern 5 vollständig reife lebende Früchte entnommen, die zu erhalten jedoch leider nicht gelang. Das erste Tier ging am 2. Tag nach dem Eingriff zugrunde, ohne daß es zu einer Sekretabsonderung gekommen wäre, das zweite blieb frisch und zeigte in den nächsten Tagen zwar eine Umänderung des Sekretes in dem Sinne, daß die Fettkörnchen etwas reichlicher wurden, doch blieben sie sehr klein und ungleichmäßig; außerdem war insbesondere die Menge der sezernierten Flüssigkeit beträchtlich geringer, als man es nach einem Partus auch beim Tode der Früchte zu sehen gewohnt ist. Erst als das Tier am 4. Tag danach 10 ccm Placentarextrakt intravenös eingespritzt bekam, entleerte

sich vom folgenden Tage ab auf Druck Sekret im Strahl. Für eine reife Milch enthielt es allerdings relativ zu viel Colostrumkörperchen und Leukozyten.

In demselben Sinne wie diese Versuche spricht auch eine Beobachtung, die *Basch* nach *Roig-Raventos* mitteilt. Bei einer 16 jährigen I para trat vorübergehend reichliche Milchabsonderung auf, nachdem dieselbe drei Tage hindurch heftige Wehen hatte. Die Milchabsonderung sistierte sodann mit Beruhigung der Wehen, um drei Tage nach der normalen Geburt wiederzukehren.

Nach diesen Erfahrungen darf man wohl annehmen, daß in der Tat die Wehentätigkeit für die Einleitung der Milchsekretion insofern verantwortlich zu machen ist, als durch sie Reizkörper in größeren Mengen in den Kreislauf geworfen werden und nun eine ausgeprägte Wirkung entfalten können. Die Dauer von 3—4 Tagen, bis die Milch bei der Frau einschießt, hat man sich als eine Art Inkubation zu erklären.

Alle diese Versuche mit Placenten- oder Fötenmaterial beweisen, streng genommen, auch wo sie am jungfräulichen Tier ausgeführt sind, noch nicht die Spezifizität der Reizkörper aus dem Ei in dem Sinne, daß diese durch direkte Einwirkung auf die Brustdrüsenzellen die Sekretion hervorrufen. Es bestünde immer noch eine Möglichkeit, die *Frank* allerdings mit Reserve ausspricht: „Die Hyperplasie der Brustdrüsen ist von den Ovarien und hier besonders vom Corpus luteum abhängig; zu besonderen Zeiten (nach Geburt, nach Eintritt der Ovulation und während der Schwangerschaft) ist die Mamma aktiviert und kann von vielen nicht scharf spezifischen Reizen zur Milchabsonderung veranlaßt werden."

Um diese Möglichkeit auszuschalten, ist der Versuch am kastrierten Tier heranzuziehen. Meine eigenen Erfahrungen in dieser Beziehung sind jedoch noch zu spärlich, um einen Schluß zuzulassen. In der Literatur haben nur *Frank* und *Unger* über solche Versuche berichtet, deren negative Resultate aber insofern nicht stichhaltig sind, als diese Autoren, wie oben schon einmal hervorgehoben, mit viel zu geringen Mengen wirksamer Substanz gearbeitet haben.

Bezüglich des verwendeten Materials sei bemerkt, daß ein Unterschied in der Wirksamkeit bei den beinahe 80 verarbeiteten Placenten nicht beobachtet werden konnte, gleichgültig ob es sich um die einer ausgetragenen oder früher unterbrochenen Schwangerschaft handelte.

Zusammenfassung.

Durch Einwirkung von Eimaterial = Placenta und Fötus, kann sowohl beim jungfräulichen als Muttertier eine kurze Zeit anhaltende Milchsekretion mit vorausgehender Milchdrüsenhyperplasie erzielt werden. Bis die Wirkung einsetzt und wieder aufhört, vergeht einige Zeit (Inkubation bezw. Nachwirkungsperiode). Es gelingt durch eine einmalige intravenöse Infusion von verhältnismäßig kleinen Mengen eines Placentarextraktes, der die Kochsalzaufschwemmung des durch Alkohol aus der wäßrigen Lösung gewonnen Niederschlages darstellt, beim virginalen Tier eine kurze Milchsekretion hervorzurufen. Beim Muttertier konnte ich eine mehrere Wochen andauernde Milchsekretion bei dieser Einverleibungsmethode beobachten. Physiologischerweise findet wahrscheinlich durch die Wehentätigkeit eine Überschwemmung des mütterlichen Blutes mit Reizkörpern statt, die nach einer gewissen Inkubationszeit das Einschießen und die lebhafte Tätigkeit der Milchdrüsen hervorrufen.

Über die Natur der Reizkörper ist näheres noch nicht bekannt. Es sind wahrscheinlich eiweißähnliche, durch längeres Erhitzen über 56 Grad unwirksam werdende Substanzen; kurzes Einwirken von Alkohol schadet ihrer Wirksamkeit nicht. Ihre Bildungsstätte kann nicht mit Sicherheit angegeben werden, am meisten Wahrscheinlichkeit nach den Erfahrungen der erfolgreichsten Autoren hat die Annahme für sich, daß sie aus der Placenta stammen.

3. Brustdrüse.

An dritter Stelle als mögliche Bildungsstätte von Reiz- oder Hemmungskörpern wurde oben die Brustdrüse selbst genannt. Der Brustdrüse ist schon vor längerer Zeit eine innere Sekretion zugeschrieben worden (*Ehrlich* und *Lazarus*), und neuere Arbeiten (*Peters*, *Gubaroff*, *Grosser*, *Polano*, *Fedoroff*, *Mekerttschranz*) haben gezeigt, daß offenbar ein chemischer Zusammenhang zwischen Brustdrüse und Genitalregion besteht, wie ja auch ein Brustdrüsenpräparat, das Mammin Poehl, in der Gynäkologie therapeutisch verwendet wird. *Adler* konnte zeigen, daß man durch Einverleibung eines aus der Brustdrüse gewonnenen alkoholischen Extraktes eine bedeutende Alteration des chromaffinen Systems, sowie bei trächtigen Tieren die Unterbrechung der Schwangerschaft erreichen kann. *Polano* konstatierte einen Zusammenhang zwischen Brustdrüse und Menstruation.

Es bestand demnach auch die Möglichkeit, daß die milchsezer-

nierende Tätigkeit der Milchdrüse in irgendeiner Weise von Produkten vielleicht bestimmter Zellkomplexe beeinflußt wird. Insbesondere war in Analogie der Ergebnisse der obengenannten Autoren mit der Eventualität zu rechnen, daß von der Drüse selbst ein die Sekretion hemmender Einfluß während der Gravidität ausgehe.

Aus dieser Erwägung heraus injizierte ich zunächst einem Kaninchen-Muttertier, das vor ca. 3 Wochen geworfen und noch sehr reichlich Milch in den Drüsen hatte, den wässerigen Extrakt eines Kuheuters. Die Sekretion wurde zwar nach drei Tagen geringer, so daß die Milch nicht mehr im Strahl spritzte, nach 9 Tagen nur mehr ganz kleine Tropfen auszustreichen waren, doch möchte ich nicht wagen, aus dieser Beobachtung einen hemmenden Einfluß abzuleiten. Den gleichen Versuch wiederholte ich bei einem Meerschweinchen, das vor 8 Tagen geworfen hatte, mit einem alkoholischen Auszug (der sich *Adler* als sehr wirksam erwiesen) aus dem Euter eines hochträchtigen Schafes. Während vor der Injektion aus beiden Zizzen Milch spritzte, bekam ich nach Einverleibung von 5 ccm auf Druck nur ein kleines Tröpfchen. Auf eine abermalige Injektion von 4 ccm traten am 2. Tag Colostrumkörperchen auf, ein weiterer hemmender Einfluß war aber nicht zu bemerken; nach einigen Tagen wurde das Sekret wieder reichlicher, wenn jetzt auch dünnflüssiger, bis nach ca. 10 Tagen, wo abermals 8 ccm eingespritzt wurden, nur wieder kleine Tropfen auszudrücken waren.

Eine kurzdauernde Injektion beim hochgraviden Tier, das keine Sekretion zeigte, rief keinerlei Veränderung hervor (zur Unterbrechung der Schwangerschaft bekam es zu wenig, nur 11 ccm im ganzen).

Ein Meerschweinchen, das vor 2 Tagen 4 lebende Junge geworfen hatte, mit sehr gut entwickelten Drüsen und Zitzen, aus denen auf Druck reife Milch im Strahl spritzte, erhielt 10 ccm alkoholischen Auszug, nach weiteren 2 Tagen 6 ccm subkutan; während sonst nichts bemerkt wurde, ist am 4. Tage notiert, daß die Spitzen der Zizzen auffallenderweise wie abgestorben aussahen, etwas, was ich bei anderen Muttertieren, und wenn sie auch sehr kräftige Junge hatten, nie sah. In den nächsten Tagen, wo das Tier beträchtliche Mengen Extrakt bekam, hatte ich den Eindruck, als ob insbesondere die ersten Tropfen nur sehr schwer abgingen, während dann reichlich Milch erschien. Ich möchte die Möglichkeit offen lassen, ob diese auffallende Erscheinung der förmlich abgequetschten Zitzen nicht so zu erklären sei, daß vielleicht die Milchsekretion durch den Extrakt gehemmt wurde, die jungen Tiere also wenig Milch bekamen und infolgedessen durch übermäßig kräftiges Saugen dieses Absterben der Zitzenenden verursachten.

Am 12. Tag nach der 1. Injektion wurde das Tier von den Jungen isoliert (also 14 Tage post partum) und nun täglich mit 10 ccm Extrakt behandelt. Die regressive Umwandlung der Milch vollzog sich nicht anders als bei einem unbehandelten Kontrolltier, doch ging augenscheinlich die Menge des gelieferten Sekretes unverhältnismäßig schnell zurück, so daß am 4. Tag nach der Isolierung erst auf wiederholtes kräftiges Ausstreichen mehrere Tropfen zu entleeren waren, während das Kontrolltier zu gleicher Zeit reichlich Flüssigkeit abspritzte.

Schließlich versuchte ich zur Kontrolle die Injektion noch bei einem virginalen Meerschweinchen. Ich war genötigt, ein Tier zu nehmen, das ich

schon früher intravenös mit Placentarextrakt behandelt hatte, doch zeigte es zur Zeit des Versuches keinerlei Sekret in den Brustdrüsen. Auf eine zweimalige Gabe von im ganzen 16 ccm Extrakt lieferte es aus der einen Warze zwei stark opake Tropfen, die mikroskopisch hauptsächlich kleine und mittelgroße Fettkörnchen, nur ganz spärlich Leukozyten und ganz selten Colostrumkörperchen enthielten. Dies dauerte 2 Tage an und dann, war trotz Weitergabe des Extraktes kein Sekret mehr zu erzielen. Das Hinzutreten einer Brunst kann ich nicht mit Sicherheit ausschließen.

Ich möchte diese Ergebnisse nur mit aller Reserve wiedergeben, da es mir wegen der Schwierigkeit der Materialbeschaffung (dasselbe verdanke ich der großen Liebenswürdigkeit des Herrn Leiters der Sanitätsanstalt des Schlacht- und Viehhofes) nicht möglich war, größere Versuchsreihen anzustellen. Selbstverständlich berechtigen diese Versuche noch zu keinem Schluß, und es muß späteren Untersuchungen vorbehalten bleiben, hier Klarheit zu schaffen. Immerhin ist nach diesen Versuchen ein fördernder Einfluß der Brustdrüse auf ihre sekretorische Funktion weniger wahrscheinlich als ein hemmender. In künftigen Versuchen müßte sowohl mit Material von hochgraviden als frisch entbunden Tieren gearbeitet werden.

Therapeutische Verwertung der Placenta-Hormonen-Theorie.

Es lag nahe, nachdem man auf experimentellem Wege die exzitierende Wirkung der Eisubstanzen auf die Mamma festgestellt hatte, einen Schritt weiter zu gehen und nachzusehen, ob nicht etwa eine ungenügend sezernierende Brustdrüse durch diese Stoffe zu einer stärkeren Tätigkeit angefacht werden könnte.

Eisubstanzen, es handelt sich in erster Linie um diejenigen der Placenta, in die Organotherapie einzuführen, ist keine neue Sache. *Bouchacourt* (zitiert nach *Marfan*) schreibt: Es ist eine landläufige Beobachtung, daß die tierischen Weibchen die Placenta und die Eihüllen verzehren und daß auch bei unseren Haustieren trotz aller dagegen gerichteten menschlichen Bestrebungen sich diese instinktive Placentophagie vollständig erhalten hat. Diese Gewohnheit bestand übrigens zu gewissen Zeiten auch bei verschiedenen Volksstämmen, so in Brasilien, bei einem Stamm im asiatischen Rußland, bei den Eingeborenen Amerikas und besteht noch jetzt im Sudan (*Raynaud*). Und weiter: Die Placentapräparate dienten im Altertum und im Mittelalter verschiedenen Zwecken, wie als Schönheitsmittel, gegen Sterilität, zur Unterstützung der Geburt, gegen die Nachwehen, gegen Zurückhaltung der Eihäute, gegen Uterusblutungen, gegen Epilepsie und Apoplexie und wird in neuester

Zeit bei chronischer Metritis und zur Beförderung der postpuerperalen Involution der Gebärmutter in Anwendung gezogen (*Isoolesco*, 1898). In der chinesischen Medizin ist die Placenta-Organo-Therapie als Förderungsmittel der Geburt und gegen Chlorose noch vielfach in Anwendung (*Bouffard*, *Reygnault*)."

Von diesen mehr phantastischen Volkstherapien abgesehen, hat als erster ernsthafte Versuche mit Placentarstoffen *Bouchacourt* angestellt. „Experimentelle Untersuchungen haben mir die Überzeugung verschafft, daß die Zufuhr von Placenta, einer Drüse mit innerer Sekretion, auf dem Wege der Ingestion nicht gleichgültig ist. In 9 klinischen Beobachtungen gewann ich den Eindruck, daß der Genuß von Schafplacenta exzitierend auf die Brustdrüsensekretion wirkte. Frisch entbundene Frauen, die sie erhielten, zeigten äußerst reichlichen Milcheinschuß; Frauen, die nach 3 oder 4 Tagen noch keine Milch hatten, bekamen sie nach dem Genuß von Placenta, und auch bei einer jungen Dame, die niemals schwanger gewesen war, rief der Genuß von Placentarextrakt Schwellung der Brüste mit beginnender Absonderung von Colostrum hervor." Eine Nachuntersuchung durch *Fieux* mit Schaf- oder menschlicher Placenta zeitigte negative Resultate.

In jüngster Zeit hat *Basch* die therapeutischen Versuche mit Placentarstoffen wieder neu aufgenommen und, wie es scheint, nicht ohne Erfolg. Er konnte zuerst im Experiment bei Ziegen zeigen, daß nicht nur die subkutane Injektion des Extrakts, sondern auch die „Verfütterung von Placentapräparaten bei gesunden Tieren mit mittelgroßer Milchproduktion imstande ist, die Milchsekretion — im Rahmen des Physiologischen — etwa um 20 bis 30 pCt., in manchen Fällen auch mehr zu steigern". Auf diese ermutigende Resultate hin unternahm er die Prüfung eines von ihm hergestellten Präparats (des „Placentasekretins") auch bei stillenden Wöchnerinnen und Ammen. Seiner freundlichen Vermittlung verdanke ich auch die Überlassung des Präparats von der Chemischen Fabrik auf Aktien vorm. Schering in Berlin, der auch an dieser Stelle mein verbindlichster Dank ausgesprochen sei, und in ständiger Fühlungnahme mit ihm habe ich die unten beschriebenen Ammenversuche unternommen.

Es mag gewagt erscheinen, auf Grund eines verhältnismäßig recht kleinen Materials irgendwelche Schlüsse ziehen zu wollen; wer aber weiß, mit welchen ungeheuren Schwierigkeiten man zu kämpfen hat, um einigermaßen einwandfreie Versuchsbedingungen zu bekommen, wird auch die wenigen Beobachtungen gelten lassen. Trotzdem mir das Ammenmaterial in den beiden größten Münchner

Säuglingsheimen mit einem Ammenbestand von durchschnittlich je 5 Ammen während der Dauer von ¾ Jahren zur Verfügung stand, gelang es mir nicht, mehr als 5 Kurven zu gewinnen; die Ammennot auf der einen Seite und vielgestaltige Anforderungen des inneren Betriebes andererseits bringen es mit sich, daß nur sehr schwer für längere Zeit wenigstens annähernd gleiche Verhältnisse geschaffen werden können.

Der Besprechung der einzelnen Fälle sei vorangeschickt, daß das Placentasekretin, welches in Form kleiner wohlschmeckender Tabletten zu 0,1 Sekretingehalt von der oben genannten Firma nach den Angaben *Baschs* hergestellt wird, von sämtlichen Ammen verhältnismäßig gern genommen und auch ausgezeichnet vertragen wurde. Ich gab es in steigenden Dosen von meistens 0,4—0,8 g = 4—8 Tabletten täglich. Irgendwelche Beeinträchtigung des Wohlbefindens der angelegten Kinder wurde nicht beobachtet.

Von den untersuchten Fällen betraf nur ein einziger eine Amme vor Ablauf von 6 Wochen nach der Geburt; bei den anderen lag der Entbindungstermin zum Teil viel weiter zurück. Diese Rücksichtnahme ist nötig wegen des innerhalb der ersten 6—8 Wochen physiologischerweise auftretenden ersten Anstiegs der Milchproduktion. Außerdem bemühte ich mich, den Versuch zu beginnen zu einer Zeit, wo sich die Tagesproduktion auf einen gewissen gleichmäßigen Spiegel eingestellt hatte. So gut es ging, wurden auch Mahlzeitenzahl und die angelegten Kinder nicht gewechselt. Um eine Suggestivwirkung auszuschließen, erfuhren zum Teil die Ammen den wahren Grund der medikamentösen Behandlung nicht.

Ein vollständiges Fehlen jeglicher Wirkung habe ich nie gesehen, obwohl unter den beobachteten Fällen einer ist, bei dem die Milchmenge zwar nicht stieg, dafür bot er aber andere Zeichen der Wirkung. Andererseits muß ich aber zugestehen, daß eigentlich mit Ausnahme eines einzigen Falles die endlichen Ergebnisse doch ziemlich beträchtlich hinter den Erwartungen blieben, die man auf Grund der Tierversuche zu hegen sich berechtigt fühlen konnte. Imponierend war eigentlich nur ein einziger Fall, bei dem eine Steigerung der Tagesmenge um 250 g bei sonst gleichen Verhältnissen eintrat, in den übrigen Fällen machte sich die Wirkung in einer geringeren Erhöhung des Milchspiegels geltend; doch scheint mir von wesentlichem Interesse zu sein der gelegentlich beobachtete Erfolg einer erhöhten Stetigkeit in den Tagesleistungen.

Im einzelnen verhalten sich die beobachteten Fälle folgendermaßen:

1. Amme T. (Beobachtung aus dem Mütterheim München-Nymphenburg), 22 jährige I para, mit wenig entwickelten Brustdrüsen, hat entbunden am 22. IV., stillt seitdem ihr sehr schwächliches Kind (Frühgeburt im 9. Monat). Von ihrer durchschnittlichen Tagesleistung von 350 g bei sieben Mahlzeiten konnte sie sich, als am 8. V. (also ca. 16 Tage nach der Geburt) der Versuch begonnen wurde, auch unter dem Einfluß des Plazentasekretins nicht erheben, das in diesem Fall stufenweise sogar bis zu 1,0 Sekretin, also 10 Tabletten täglich, gesteigert wurde. Allerdings ist zu bemerken, daß einmal das Kind so schwach war, daß es auch bei einer anderen milchreichen Wöchnerin nicht mehr als 50 g in einer Mahlzeit trank, und dann

kam noch als weiteres hemmendes Moment die große Unlust der Mutter zum Stillgeschäft und ihre Abneigung gegen das eigene Kind dazu. Außerdem war die Milch am 3. Tag post partum nur in der linken Brust eingeschossen, während aus der kleineren rechten Brust mit schlecht entwickelter Warze nur Colostrum abgesondert wurde. Erst am 12. V., also 18 Tage nach der Entbindung, am 5. Tag der Placentarverfütterung, entleerte sich auch aus der rechten Brust Milch, doch konnte eben wegen der ungünstigen Warze das Kind nicht konsequent an ihr angelegt werden. Vielleicht ist man berechtigt, das Einschießen der Milch in die rechte Brust, das freilich nicht unter den stürmischen Erscheinungen wie sonst sich vollzog, als eine Wirkung des Placentasekretins anzusprechen, zumal da es zu einer Zeit der Verfütterung eingetreten ist, in der auch nach den Beobachtungen der anderen Untersucher nach einem gewissen Inkubationsstadium die Wirkung deutlich wurde, wie auch die einzige sehr geringe Steigerung während der Beobachtungsdauer zu dieser Zeit einsetzte.

2. Amme M., 23 jährige II para, mit mittelmäßig entwickelten, leicht gehenden Brüsten hat entbunden am 16. IX. 1911; stillt seitdem ihr gesundes Kind. Seit 17. XI. hat sie 3 Kinder anliegen, die während der Versuchsdauer die gleichen blieben, ebenso wie die Anzahl der täglichen Mahlzeiten, nämlich durchschnittlich ca. 20. Die Amme hatte sich mit den 3 Kindern auf durchschnittlich 1350—1400 g Tagesmenge eingestellt und zeigte nun unter Placentasekretin-Wirkung 10 Wochen nach der Entbindung eine Steigerung bis zu 1600 g Höchstleistung, durchschnittlich ca. 1450 g, also um etwa 80 g = 6 pCt., die aber Mitte Dezember wieder auf durchschnittlich 1350 g mit beträchtlichen Remissionen zurücksank. Die Amme mußte dann wegen Tuberkuloseverdacht abstillen. Die Steigerung ist bei ihr so klein, daß von einer eklatanten Wirkung kaum gesprochen werden kann.

3. Amme A., 24 jährige II para, mit großen, leicht gehenden Brüsten, hat entbunden am 9. VII. 1911, stillt seitdem ihr gesundes Kind. Vom 2. XI. ab legte sie 3, vom 25. I. ab 4 Kinder an. In den letzten 14 Tagen vor Versuchsbeginn hatte sie sich auf eine Durchschnittsleistung von ca. 1680 g eingestellt, die sich für die nächsten 3 Wochen (Versuchsbeginn 26. XI.) unter Placentasekretinwirkung auf eine Höchstleistung von 1910 g, Mindestleistung von 1630 g, im Durchschnitt also auf 1770 g, das ist um 90 g = 5,4 pCt. erhöhte; allerdings fällt in diese Zeit eine geringe Erhöhung der Mahlzeitenzahl von 14 auf 19, doch erst zu einem Zeitpunkt, wo die Tendenz zur Steigerung schon deutlich ausgeprägt war. Nun begannen leider Stockungen in der Placentarverfütterung einzutreten vom 20. XII. ab, bis sie schließlich ganz unterblieb. In der Kurve dokumentiert sich diese Zeit in einem Fallen der Tagesproduktion auf 1409 g Mindest- und 1550 g Durchschnittsleistung. Auf ihr eigenes Verlangen erhielt nun die Amme Malztropon; alsbald erhob sich auch die Tagesleistung wieder auf 1700 g, und nachdem vom 9. I. ab wieder täglich 0,8 g Sekretin angesetzt worden war, weiter auf ca. 1750—1780 g also um 200 g = 13 pCt. Nach einigen Tagen setzte eine Periode außerordentlicher Schwankungen zwischen 2120 g Höchstleistung und 1550 g Mindestleistung ein, ohne daß die Mahlzeitenzahl um mehr als 2—3 differiert hätte, bis schließlich der Versuch abgebrochen werden mußte. Die Amme war insofern nicht besonders für den Versuch geeignet, als ihre Milchproduktion sehr starken Tagesschwankungen unterlag; trotzdem kann man bei ihr von einer Einwirkung des Placentasekretins

wohl sprechen. Interessant ist der 2. Anstieg unter kombinierter Malztropon-Placentasekretin-Behandlung.

4. Amme W., 33 jährige I para, mit großen, leicht gehenden Brüsten, hat entbunden am 17. XI. 1911 stillt seitdem ihr gesundes Kind, ein zweites seit 25. I. Leider mußte ihr aus technischen Gründen am 6. Versuchstag, am 16. III., ein weiteres, 3. Kind angelegt werden. Nunmehr trat kein Wechsel mehr ein. In der Woche vor Versuchsbeginn betrug die Durchschnittsleistung 1620 g. Unter Placentasekretin-Behandlung trat zunächst ein auch in anderen Fällen beobachtetes kurzes Sinken der Kurve ein (vielleicht zu vermeiden durch langsamere Steigerung der Tablettenzahl), das aber vom 16. III. ab einen jähen Aufstieg um 250 g von 1490 g auf 1740 g Platz machte, im Durchschnitt von 1620 g auf 1740 g, also um 120 g = 7,4 Prozent. Wegen der gleichzeitigen Vermehrung der Mahlzeitenzahl von 12 auf 19 ist man nicht berechtigt, diese Steigerung allein auf Rechnung der Placentaverfütterung zu setzen; mitgewirkt hat sie sicher. Auch dieser Amme war es leider bald zu umständlich, täglich die Tabletten zu nehmen: nach einer Periode von regelmäßig verfütterten Mengen nahm sie kurze Zeit gar keine mehr. Auf neuerliche regelmäßige Verfütterung hin erfolgte eine abermalige Erhöhung des Milchspiegels und zwar von 1750 g auf 1800—1850 g im Durchschnitt mit einer Höchstleistung von 1970 g, also um ca. 75 g = 4,3 pCt. Wenn man auch diese Kurve sehr vorsichtig beurteilen muß und es sich wenigstens bei der ersten Steigerung um keinen reinen Versuch handelt, so muß man doch zugeben, daß eine günstige Beeinflussung der Milchproduktion stattgefunden hat.

5. Amme B., 21 jährige I para, mit sehr gut ausgebildeten, leicht gehenden Brüsten, hat entbunden am 20. XII. 1911, stillt seitdem ihr gesundes Kind. Seit 8. IV. hat sie 5 Kinder in durchschnittlich 28 Mahlzeiten zu versorgen. Diese Verhältnisse verändern sich während der Versuchsdauer nicht. Durchschnittsleistung vor dem Versuch 2450 g. Vom 22. IV. ab unter Placentasekretin gestellt zeigte sie nach einer vorübergehenden Senkung einen jähen Anstieg auf 2720 g Höchstleistung, also eine Steigerung um 270 g = 11 pCt. Die Amme klagte, trotzdem sie 5 kräftige Kinder zu versorgen hatte, noch über Milchfluß. In diesem Fall lagen offenbar für die Placentarwirkung besonders günstige uns allerdings unbekannte Verhältnisse vor. Leider mußte die Amme in Privatstellung weggegeben werden, und so war zunächst der Beobachtung unter gleichen Verhältnissen ein Ziel gesetzt.

5 a Der großen Liebenswürdigkeit des Herrn Dr. *Rüstow* in Unterhaching, zu dem die Amme in Privatstellung kam, verdanke ich Mitteilungen über den weiteren Verlauf, sowie die Möglichkeit eines neuen Versuches. Die Amme hatte hier neben ihrem eigenen noch ein 2. kräftiges Kind durch täglich 10—11 Mahlzeiten zu versorgen. Unter diesen Verhältnissen stellte sie sich auf ca. 1820 g ein. Als sie von neuem wieder Placentartabletten bekam — sie bat brieflich darum, weil sie die Milch verlöre —, erfolgte nach kurzem Abstieg ein Anstieg auf 1940 g, im Durchschnitt 1900 g, also um 80 g = 4,4 pCt., bis infolge einer katarrhalischen Erkrankung die Tagesproduktion wieder sank. An der Kurve fällt neben der kleinen Steigerung hauptsächlich eins auf, was auch von den beteiligten Kreisen als sehr angenehm empfunden wurde, daß nämlich unter dem Einfluß des Präparats die Schwankungen zwischen den einzelnen

Tagesmengen ganz erheblich ausgeglichen und die Milchproduktion eine stetigere wurde, ein Verhalten, das scheinbar nach Beendigung der Verfütterung schnell wieder verschwand.

Wenn es erlaubt ist, aus diesen wenigen Beobachtungen Schlüsse zu ziehen, so möchte ich sie folgendermaßen formulieren: Die enterale Einverleibung von Placensekretin nach Dr. *Basch* ruft nach einer vielleicht zu vermeidenden vorübergehenden Senkung eine Steigerung der Milchproduktion hervor, die in meinen Versuchen keine sehr hohen Werte erreichte. Fast keine Wirkung (Amme T., I) sah ich nur einmal, in den übrigen Fällen war dieselbe teils geringer, teils stärker, in einem einzigen Falle betrug sie höhere Werte (Kurve V); die Durchschnittssteigerung berechne ich dabei mit 4,3 pCt. im Minimum und 13 bezw. 11 pCt. im Maximum, 7,4 pCt. im Mittel. Irgendwelche Schädigungen von seiten der Mutter oder der angelegten Kinder konnte ich nicht beobachten.

Wenn auch eine Wirkung dieses Präparats nicht zu leugnen ist, so sticht doch das große Mißverhältnis zwischen dem im Tierversuch erreichten und den vorliegenden Resultaten in die Augen. Am Tierversuch konnte man meinen, eine physiologische Behandlung eines großen Teils der primären Hypogalaktien mit Placentenpräparaten einleiten zu können, diese Ergebnisse sprechen nicht sehr dafür. Allerdings ist zweierlei zu beachten. Einmal habe ich bis jetzt vielleicht mit Ausnahme meines Falles I, der aber wegen der Schwächlichkeit des Kindes therapeutisch ziemlich aussichtslos ist, überhaupt noch keine Hypogalaktie behandelt, und es wäre sehr wohl denkbar, daß wenigstens diejenigen von ihnen, die wirklich primäre sind, anders reagieren, als die gesunden, normalen, nur maximal beanspruchten Brustdrüsen der Ammen. Sodann aber muß es fraglich erscheinen, ob die wirksamen Stoffe, vielleicht eiweißähnliche Stoffe nach Art der Fermente, bei der Passage durch den Magen-Darmkanal nicht so beeinträchtigt werden, daß ihre spezifische Wirkung leidet.

Ich habe, um über diese Frage Klarheit zu gewinnen, Verfütterungsversuche an einer Virgo und einer Mutter, letztere mit ausgezeichnet entwickeltem Milchapparat, angestellt, und zwar bei ersterer vom 7. II. 1912 bis 4. VI. 1912, bei letzterer auch über 8 Wochen täglich 8 Tabletten, zuerst selbst bereitete, einfach die Trockensubstanz enthaltende und dann diejenigen der Firma Schering gegeben, beide Male ohne den geringsten Effekt, und zwar weder bezüglich des Drüsenvolumens (gemessen nach dem Gipsabguß) noch irgendwelcher Sekretion.

Diese Versuche scheinen dafür zu sprechen, daß die enterale Einverleibung für die Wirkung der Placentarhormone nicht günstig ist, daß diese eventuell dabei vielleicht so verändert werden, daß sie keine spezifische Wirkung mehr auszuüben imstande sind.

Es lag nahe, dann zu prüfen, wie beim Menschen die parenterale Einverleibung wirkt. Ich hatte Gelegenheit, einmal einer Schwangeren im 9. Monat und einmal einer Amme mein Placentarextrakt subkutan zu injizieren.

Frau H., 29 jährige III para, mit sehr gut entwickelten Brüsten, erhielt am 4. V. 10 ccm unter die Haut des linken Oberschenkels. Die Injektion war ziemlich schmerzhaft, doch blieb die Einstichstelle reaktionslos. Am 7. V. nachmittags, also nach 3 Tagen, spürte Patientin nach ihrer Angabe, daß die linke Brust schmerzhaft und härter geworden sei, „wie wenn Milch einschießt nur nicht so stark". Objektiv läßt sich eine vermehrte Spannung der linken gegen die rechte Brust nachweisen, das abgesonderte Colostrum zeigt keinerlei Veränderung. Diese vermehrte Spannung dauerte bis zum 12. an, ließ dann langsam nach und verschwand wieder vollständig. Äußerlich war keine Erweiterung der Venen zu sehen. Daß dieses Härterwerden mit der Injektion zusammenhängt, darf wohl angenommen werden, zumal da die Frau ähnliches in den vorausgehenden Schwangerschaften nicht beobachtet hat. Ich bin überzeugt, daß, wenn es möglich gewesen wäre, mehr Extrakt einzuspritzen, es jedenfalls gelungen wäre, die Milchsekretion anzufachen.

Ein unangenehmes Zusammentreffen klinischer Notwendigkeiten hat mir leider den Versuch bei der Amme zerstört, ihn wenigstens seiner beweisenden Kraft beraubt. Eine beträchtliche Steigerung der Milchsekretion, die auf subkutane Injektion von 10 ccm Extrakt eintrat, ist z. T. mit auf eine Vermehrung der Mahlzeitenzahl von 17 auf 20 und 23 zu beziehen. Es seien kurz die Mengen mitgeteilt:

9. III.	3020 g		
	2930 „		
	2820 „	17 Mahlzeiten	
	2800 „	17 „	
13. III.	2670 „	17 „	10 ccm subkutan
	3070 „	20 „	
	3120 „	23 „	

Trotzdem die Amme mit 20—23 Mahlzeiten kräftig belastet war, versicherte sie noch, daß seit der Einspritzung „die Brüste immer voll Milch seien". Suggestivwirkung kann ich bei beiden Versuchen gut ausschließen.

Eine Gelegenheit zur subkutanen Injektion bot sich mir nicht mehr, außerdem war die große Schmerzhaftigkeit ihrer Anwendung hinderlich im Wege.

Schließlich versuchte ich auch den 3. Weg der Einverleibung, die intravenöse Injektion, die mir ja im Tierversuch so gute Resultate geliefert hatte. Ich sagte mir, eine intravenöse Injektion hätte

dann einen Wert, wenn es gelänge, durch eine einmalige Infusion von verhältnismäßig wenig Placentarextrakt den Milchspiegel für längere Zeit um ein Beträchtliches zu heben; die Erfahrung am Muttertier konnte in dieser Richtung verwertet werden.

Lederer und *Pribram* haben mit intravenösen Injektionen kleiner Mengen von wässerigen Placentarauszügen bei Ziegen eine kurze Steigerung der Milchproduktion nachweisen können.

Durch das außerordentlich liebenswürdige Entgegenkommen von Herrn Professor Dr. *Jodlbauer* hatte ich Gelegenheit, im hiesigen pharmakologischen Institut die nötigen Vorversuche mit meinem Extrakt anzustellen.

Es wurde zunächst das Extrakt in verschiedenen Verdünnungen mit einer 2,5 proz. Aufschwemmung von doppeltgewaschenen roten Blutkörperchen des Menschen, sowie das Extrakt mit defibriniertem Blut selbst zusammengebracht und während 24 Stunden im Eisschrank und dann weitere 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dabei trat keinerlei Präzipitation oder irgendwelche Veränderung auf, die auf einer Schädigung der Blutbestandteile schließen ließ. Des weiteren wurden die kymographischen Kurven zweier Kaninchen aufgenommen, denen bis zu 30 ccm Extrakt in verschieden schnellem Tempo intravenös injiziert wurden. Wie das Kymogramm lehrt, wird die Atmung in keiner Weise von dem Extrakt beeinflußt, und die ganz allmählich auftretende Blutdrucksenkung bzw. Gefäßdilatation ist so minimal, daß sie wohl kein praktisches Interesse haben dürfte. Nachdem somit diese Voraussetzungen alle erfüllt waren (Reaktion ganz schwach alkalisch, Lösung völlig klar und steril), stand der intravenösen Injektion nichts mehr im Wege. Eine Probeinjektion von kleinen Mengen bei einer alten Frau mit inoperablem Karzinom zeigte, daß keinerlei nachteilige Folgen auftraten, insbesondere keinerlei Kopfweh oder Unbehagen, auch keine Schädigung der Nieren.

Am 6. VII. injizierte ich nun der Amme G. 10 ccm Extrakt in die rechte Armvene. Es handelte sich um eine Amme, die schon längere Zeit stillte und ziemlich gleich große Tagesmengen hatte. Die Injektion wurde sehr gut vertragen, die Milchmenge erhob sich prompt von 1700 auf 1900 g. Die weitere Beobachtung insbesondere über die Dauer des Anstieges war leider nicht möglich, die Amme trat plötzlich in Privatstelle über. Leider ergab sich auch sonst keine Gelegenheit zur Wiederholung des Versuches. Trotzdem glaube ich dieses Verfahren noch für das aussichtsreichste halten zu dürfen und stehe nicht an, den Versuch gegebenen Falles zu wiederholen, zumal da keinerlei Schädigung, richtiges Verfahren vorausgesetzt, damit verbunden ist.

Zusammenfassung.

Die therapeutische Verwertung der Placentarstoffe als Laktagoga in jeder Applikationsweise befindet sich noch im Stadium des Versuches. So wertvoll die Ergebnisse am Ammenmaterial für die exakte Beurteilung der Wirksamkeit sind, so ist doch künftighin in erster Linie nachzusehen, wie sich die Placentatherapie bei

primären Hypogalaktien verhält. Bei normal gehenden, stark beanspruchten Brüsten (der Ammen) ist ihre Wirkung bei enteraler Einverleibung zwar nicht zu verkennen, aber doch relativ gering. Die subkutane Injektion kommt wegen der großen Schmerzhaftigkeit zunächst nicht in Frage, über die intravenöse Injektion müssen ebenfalls erst Erfahrungen gesammelt werden.

Zum Schlusse ist es mir eine angenehme Pflicht, meinen ehrerbietigsten Dank auszusprechen insbesondere Herrn Geheimrat Professor Dr. *Döderlein* für die weitgehende Förderung und den Herren Leitern des Säuglingsheims Neuwittelsbach Herrn Hofrat Dr. *Maier* und Hofrat Dr. *Rommel* für die gütige Unterstützung. Herrn Dr. *Basch* sei auch hier noch einmal für die wertvollen Anregungen beim therapeutischen Teil der Arbeit gedankt.

Literaturverzeichnis.

Abderhalden, Handbuch der biochemischen Arbeitsmethoden. Bd. III. 1. Hälfte. — *Adler*, Versuche mit „Mamminum Poehl". Münch. med. Woch. 1912. 1. — *Aschner* und *Grigoriu*, Placenta, Fötus und Keimdrüse in ihrer Wirkung auf die Milchsekretion. Arch. f. Gyn. Bd. 94. Heft 3. — *Basch*, Monatsschr. f. Kinderheilk. Juni 1909. Bd. 8. S. 513. — Derselbe, Über experimentelle Milchauslösung und über das Verhalten der Milchabsonderung bei den zusammengewachsenen Schwestern Blazek. Dtsch. med. Woch. 1910. No. 21. — Derselbe, Viskosimetrische Beobachtungen. Wien. klin. Woch. 1911. No. 46. — Derselbe, Brustdrüsensekretion des Kindes. Münch. med. Woch. No. 43. 1911. — Derselbe, Über Ammenwahl und Ammenwechsel. Prakt. Ergebn. d. Geb. u. Gyn. 1912. — Derselbe, Erwiderung. Arch. f. Gyn. Bd. 96. H. 1. — *Cramer*, Münch. med. Woch. 1906. No. 39; 1909. No. 30. — *Cristea*, Gyn. Rundsch. Jahrg. IV. Heft 20; ref. Münch. med. Woch. 1910. S. 2429. — *Biedl* und *Königstein*, Ztschr. f. experim. Path. u. Ther. Bd. 8. Heft 2. — *Bouchacourt*, Cont. rend. Soc. d. biol. Bd. 54. S. 133. — *Ehrlich* und *Lazarus*, zit. nach Pfaundler. — *Ekhard*, Beiträge z. Anat. u. Phys. Gießen 1858. Bd. 1. Heft 1. — *Ewald*, zit. nach Pfaundler. — *Fedoroff*, zit. nach Mekerttschranz. Monatsschr. f. Geb. u. Gyn. 1910. No. 1. — *Fieux*, Le Bull. méd. 1903. S. 725. — *Foa*, Giornale R. Academ. medic. di Torino. 5. III. 1908. — *Foges*, Wien. klin. Woch. 1908. S. 1725. — *Frank*, Arch. f. Gyn. 1912. — *Frank* und *Unger*, The Archives of Internal Medicine. 1911. April 15. — *Freund*, zit. nach Halban. — *Freusberg*, zit. nach Pfaundler. — *Goltz*, zit. nach Pfaundler. — *Gubaroff*, *Grosser*, zit. nach Mekerttschranz. — *Halban*, Arch. f. Gyn. 1905. S. 353. — *Heidenhain*, zit. nach Pfaundler. — *Hegar*, Die Kastration. 1878. — *Hildebrand*, Hofmeisters Beiträge. Bd. 1904. S. 413. — *Jacoby-Rossel*, in Abderhalden, Handbuch der biochemischen Arbeitsmethoden. — *Kehrer*, zit. nach Pfaundler. — *Knauer*, zit. nach Pfaundler. — *Keiffer*, Bull. de la Soc. belg. de Gyn. 1902. — *Knöpfelmacher*, Jahrb. d. Kinderheilk. 56; 3. Folge Bd. 6. — *Kreidl* und *Mandl*, Wien. klin. Woch. 1905. No. 3 u. 4. — *Laffont*, zit. nach Pfaundler. — *Lederer* und *Přibram*,

Pflügers Arch. Bd. 134. — *Marfan*, Handb. d. Säuglingsernährung. — *Mekerttschranz*, Monatsschr. f. Geb. u. Gyn. 1910. No. 1. — *Minorow*, zit. nach Pfaundler. — *Parstch*, zit. nach Pfaundler. — *Peters*, zit. nach Adler. — *Pfaundler*, Physiologie der Laktation in Sommerfeld, Handb. d. Milchkunde. Wiesbaden 1909. — *Polano*, Münch. med. Woch. 1907. No. 75. — *Rauber*, zit. nach Pfaundler. — *Rein*, zit. nach Pfaundler. — *Ribbert*, Arch. f. Entwicklungsmechanik. 1898. — *Röhrig*, zit. nach Pfaundler. — *Roig-Raventos*, ref. Münch. med. Woch. 1909. No. 29. — *Routh* und *Mercier*, zit. nach Halban. — *Schein*, zit. nach Pfaundler. — *Sinety*, zit. nach Pfaundler. — *Starling* und *Bayliß*, Ergebn. d. Phys. 1906. S. 664. — *Starling* und *Claypon*, Proc. of the R. Soc. of London. 1906. Bd. 77. S. 505.

Lebenslauf.

Ich, *Friedrich Adolf Eduard Niklas*, bin geboren am 27. XII. 1887 als 3. Sohn des Hauptlehrers *Hermann Niklas* und seiner Frau Amalie, einer geborenen *Hofstaetter* zu Harburg in Schwaben, wo ich auch meine Kindheit verlebte. Nachdem ich 4½ Jahre die Volksschule in Harburg von meinem 6. Lebensjahr ab besucht hatte, trat ich im Herbst 1898 an das Progymnasium Donauwörth über, um dasselbe dann nach 3 Jahren mit dem humanistischen Gymnasium bei St. Anna in Augsburg zu vertauschen. Hier absolvierte ich im Juli 1907. Dann bezog ich die Universität München, an der ich mich 10 Semester lang dem Studium der Medizin widmete. Am Ende des 5. Semesters legte ich mein Physikum ab, jetzt am Schlusse des Studiums unterzog ich mich im 11. Semester mit Erfolg dem Staatsexamen.

Friedrich Niklas.